

博士論文（要約）

論文題目 高酸化度カルデノリド・ブファジエノリドの合成研究

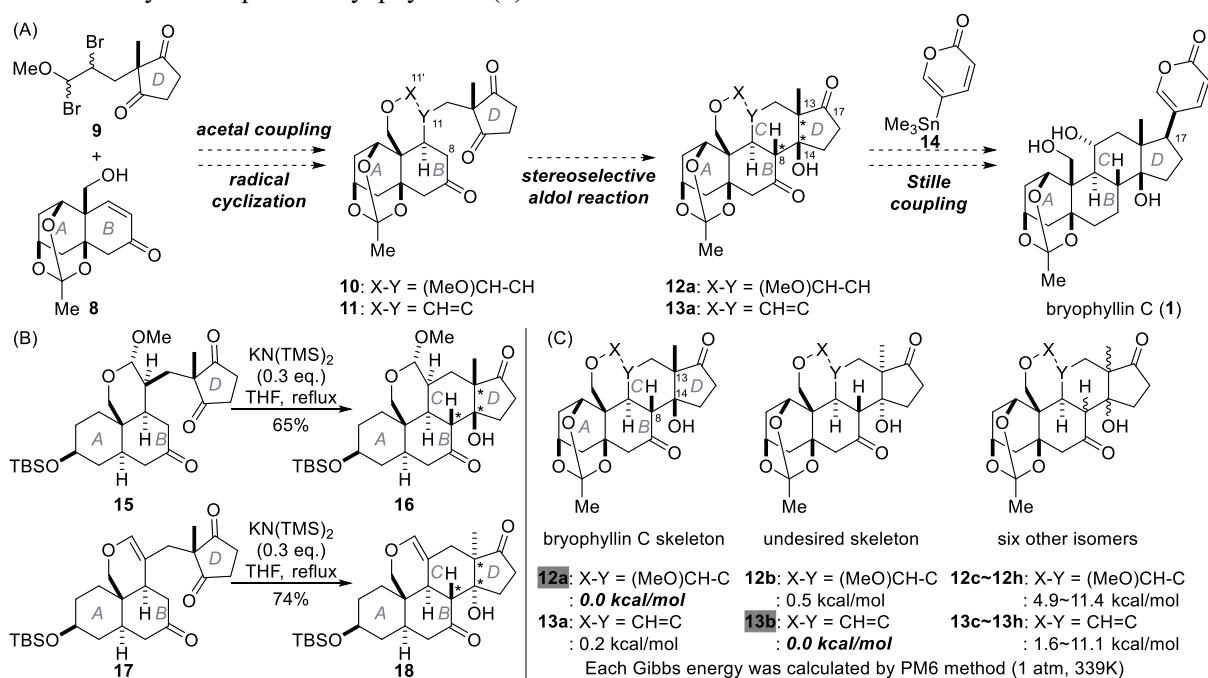
氏名 中川 雄喜

【序】高酸化度ステロイドであるカルデノリドおよびブファジェノリドは、有用生物活性を持つ天然物群である。ブファジェノリドの一種であるブリオフィリン C (**1**)は、A 環上にオルトエステルと D 環上に 2-ピロンを有する(Scheme 1)。一方、カルデノリドに分類される 19-ヒドロキシサルメントゲニンラムノシド (**2**)、トレウィアニン (**3**)およびウアバイン (**4**)は、いずれも A 環上にラムノースと D 環上にブテノリドを有する (Scheme 3)。近年これらの高酸化度ステロイドが、薬剤耐性がんに対して細胞毒性を有することが報告されており、高酸化度カルデノリド・ブファジェノリドを基盤とした新規抗がん剤の創出が期待されている<sup>1)</sup>。私は、高酸化度ステロイドに関する以下の 2 つの研究を行った。まず、当研究室で確立されたカルデノリドの合成法を基に、**1** の全合成研究を遂行した。次に、当研究室で既に合成された 19-ヒドロキシサルメントゲニン (**5**)<sup>2)</sup>、**3** のアグリコン (**6**)<sup>3)</sup>およびウアバゲニン (**7**)<sup>4)</sup>を、高酸化度ステロイド配糖体 **2, 3** および **4** へと誘導した。

### 1. ブリオフィリン C (**1**)の合成研究

【計画】当研究室で確立されたカルデノリドの合成法を基に、AB 環、D 環および 2-ピロンの 3 種類のフラグメントから **1** を収束的に合成する計画を立てた(Scheme 1A)<sup>4)</sup>。まずアセタールカップリングとラジカル環化により AB 環 **8** と D 環 **9** を連結した後、分子内アルドール反応により **1** のステロイド骨格を構築することとした。その後、Stille カップリングにより C17 位に 2-ピロンを導入できると予想した。本合成の鍵は、分子内アルドール反応によるステロイド骨格構築である。この反応では、C 環形成に伴い一挙に 3 つの不斉中心(C8, 13, 14 位)を生じるため、8 種類の立体異性体が理論上生成し得る。私は C11-11'位のピラン(X-Y)構造が、アルドール反応の立体制御因子となると予想し、アセタール **10** とエノールエーテル **11** を反応基質として設定した。**10, 11** は官能基を多数持つ複雑な基質で合成が困難なため、簡略化したモデル基質を用いてアルドール反応を検討した<sup>4)</sup>。ピラン構造が異なる **15** および **17** に対して、THF 加熱還流下、触媒量の

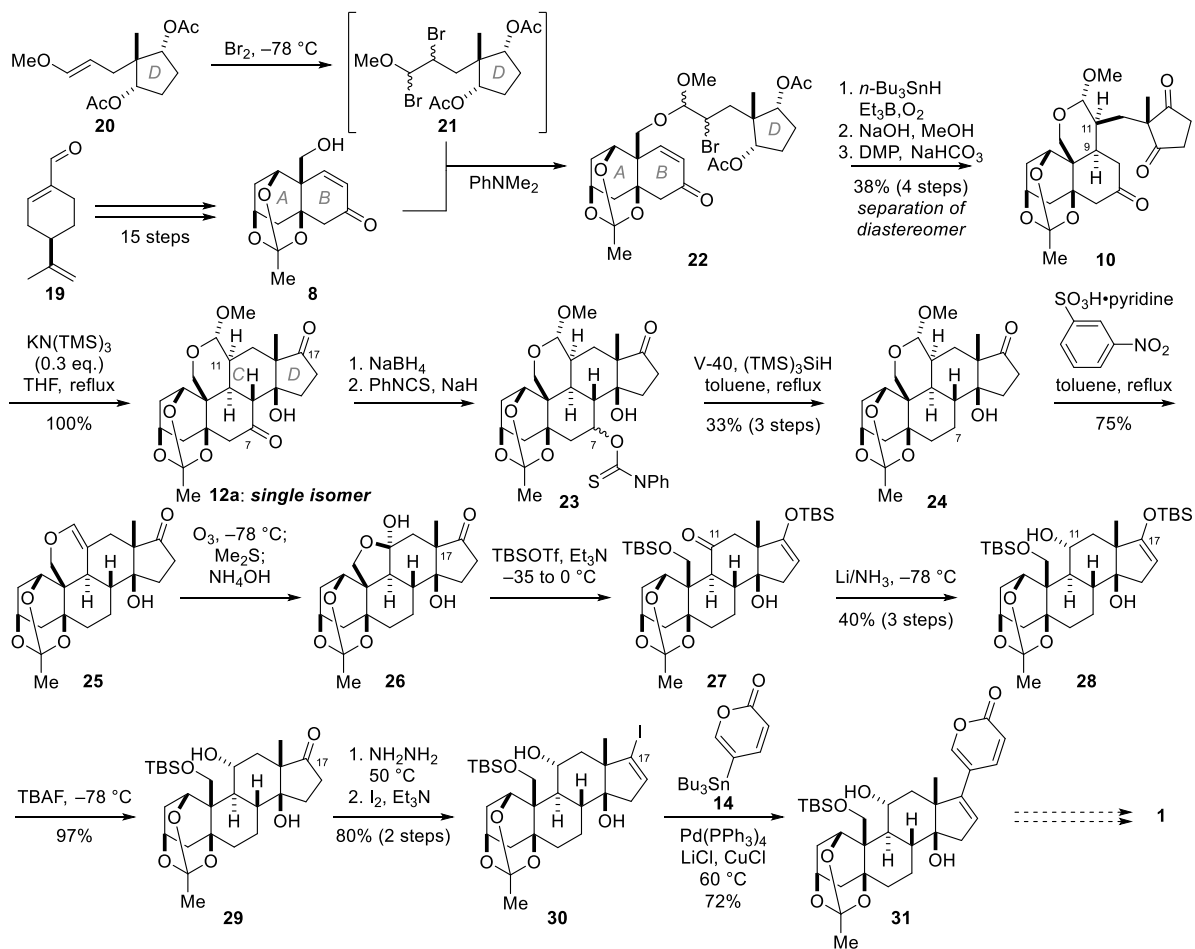
**Scheme 1.** Synthetic plan of bryophyllin C (**1**)



KN(TMS)<sub>2</sub>を用いた分子内アルドール反応を行ったところ、アセタール **15** から望みの立体化学を有する **16** を、エノールエーテル **17** からは望まない立体化学を有する **18** を選択的に与えた(Scheme 1B)。続いて計算化学を用いて、**10** および **11** から生じる立体異性体を予測した(Scheme 1C)。半経験的軌道法(PM6)により、**10**, **11** からそれぞれに生じ得る 8 種類の立体異性体の熱力学的な安定性を比較した結果、望みの立体化学を有するアセタール **12a** と、CD 環の縮環構造が異なるエノールエーテル **13b** が、それぞれ最安定な異性体であった。以上のモデル実験と計算化学の結果より、最適なアルドール反応基質としてアセタール **10** を設定し、**1** の合成を開始した。

【方法・結果】市販化合物 **19** から 15 工程にて AB 環フラグメント **8** を合成した(Scheme 2)。ジメチルアニリン存在下、**8** に D 環フラグメント **21** を作用させ、アセタールカップリングを進行させた。得られた **22** からラジカル環化により立体選択的に C9-11 結合を形成させ、続く脱アセチル化と 2 つの第二級ヒドロキシ基の酸化により **10** を導いた。**10** に対して、モデル実験と同様に触媒量の KN(TMS)<sub>2</sub> を THF 加熱還流下作用させた。その結果、分子内アルドール反応が進行し、CD 環が望みの立体化学を有するステロイド **12a** が選択的に得られた。**12a** から C7, 11, 17 位の官能基変換を経て **31** を合成した。まず、チオカーバメートを經由したラジカル的な C7 位の脱酸素化により **24** を合成した。次に、アルドール反応の立体制御に利用したアセタールをエノールエーテル化し **25** を誘導した後、オゾン酸化と続くホルミル基の除去によりヘミアセタール **26** とした。**26** の C17 位カルボニル基を保護した後、Birch 還元により C11 位を立体選択的に還元し、**28** とした。

### Scheme 2. Synthesis of intermediate **31**



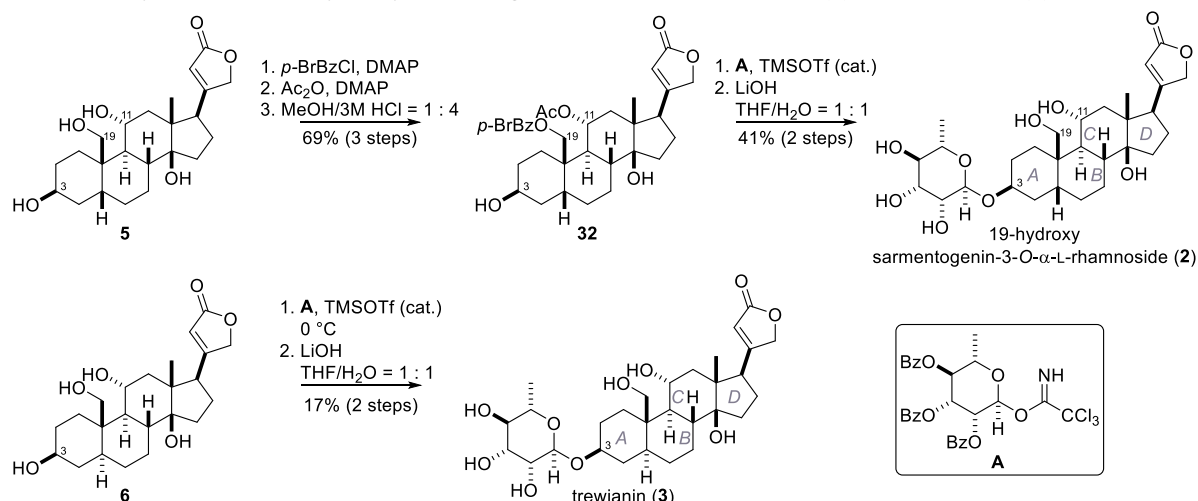
最後に C17 位の脱保護とビニルエーテル化により **30** を導いた後、続く Stille カップリングにより 2-ピロン **14** を導入した。以上により、**1** の全ての炭素を有する中間体 **31** を合成した。

## 2. 19-ヒドロキシサルメントゲニンラムノシド (**2**)、トレウィアニン (**3**)およびウアバイン (**4**)の合成

【結果】**5** および **6** から、位置選択的な反応を駆使し、高酸化度ステロイド配糖体 **2**, **3** を合成した(Scheme 3)。テトラオール **5** の C19 位選択的なブロモベンゾイル化<sup>2)</sup>と C3, 11 位ヒドロキシ基の選択的なアセチル化を行った後、C3 位選択的なアセチル基の除去により、ジオール **32** を得た。**A** を用いた、**32** の C3 位へのグリコシル化と、全ての保護基の除去により **2** を合成した。

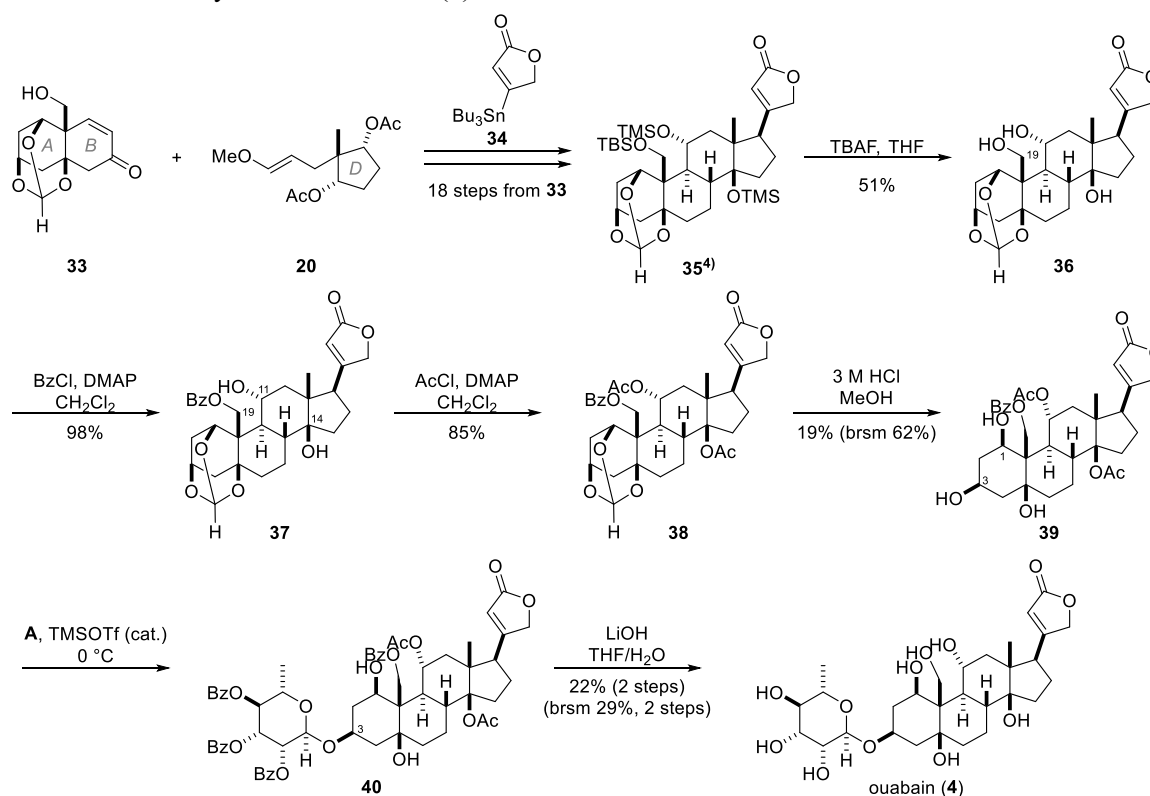
次に **2** とステロイド骨格の縮環形式が異なる **3** の合成を行った。**2** はシス縮環した AB、CD 環を有するのに対し、**3** はトランス縮環した AB 環とシス縮環した CD 環を有する。そのため、ステロイド骨格上のヒドロキシ基の反応性が異なることが推察された。検討の結果、**6** の C3 位第二級ヒドロキシ基が他の 3 つのヒドロキシ基よりも反応性が高いことが分かった。すなわち、**6** に対し触媒量の TMSOTf と **A** を作用させると、C3 位がグリコシル化したモノグリコシル体が得られた。続いて、3 つのベンゾイル基を除去し、**3** を合成した。

**Scheme 3.** Syntheses of 19-hydroxysarmentogenin-3-*O*- $\alpha$ -L-rhamnoside (**2**) and trewianin (**3**)



最後に、当研究室で全合成達成したウアバゲニン (**7**)の合成中間体である **35** からウアバイン (**4**) を合成した(Scheme 4)。AB 環 **33**、D 環 **20**、ブテノリド **34** から 18 工程にて導かれる **35** を出発原料とし<sup>4)</sup>、**35** のシリル基の脱保護により **36** を合成した。**2** の全合成と同様に、最初に **36** の C19 位ヒドロキシ基を選択的にベンゾイル化した。続いて、C11 位および C14 位ヒドロキシ基のアセチル化によりジアセチル体 **38** とした後、オルトエステルの脱保護を行った。メタノール溶媒中、塩酸を作用させると、オルトエステル **38** の脱保護が進行し、トリオール **39** が合成できた。グリコシル化前駆体 **39** に対し、**2**, **3** の全合成と同様の条件にて C3 位選択的なグリコシル化を行い、モノグリコシル体 **40** を合成した。最後に、水酸化リチウムを用いた 4 つのベンゾイル基と 2 つのアセチル基の除去によりウアバイン (**4**) を全合成した。

**Scheme 4.** Total synthesis of ouabain (**4**)



【総括】私は高酸化度カルデノリド・ブファジェノリドの合成研究を行った。ブファジェノリドの合成研究では、計算化学とモデル実験の結果を基に設計した **10** の立体選択的なアルドール反応により、**1** と同一のステロイド骨格を有する **12a** を単一の生成物として得た。その後、**12a** から 11 工程の官能基化を経て、**1** の全ての炭素を有する中間体 **31** を合成した。カルデノリド類の合成では、位置選択的な反応を利用し **2, 3** および **4** の全合成に成功した。本合成法は、AB 環、D 環、ブテノリド、ラムノースの 4 種類のフラグメントを組み合わせることで、様々なカルデノリドが合成可能である。本手法を用いることで、高酸化度ステロイドの網羅的な合成が容易になるため、高酸化度ステロイドの構造活性相関研究に向けた、量的供給に貢献できる。

【参考文献】 1) Mijatovic, T.; Dufasne, F.; Kiss, R. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 627. 2) Mukai, K.; Urabe, D.; Kasuya, S.; Aoki, N.; Inoue, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5300. 3) 福島圭一郎, 東京大学博士論文, 2015. 4) Mukai, K.; Kasuya, S.; Nakagawa, Y.; Urabe, D.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3383.